



Year: 1997

Primary pulmonary hypertension. Clinical aspects, follow-up and prognostic factors

Tillman, O ; Speich, R

Abstract: A retrospective study is presented of all patients with primary pulmonary hypertension (PPH) observed at Zürich University Hospital between 1980 and 1990. In 16 of the 36 patients (23 females/13 males, median age 40) there was a known risk factor for PPH: HIV infection (8), use of anorectic agents (7), liver cirrhosis (1). In 20 cases no risk factor could be found. In 4 of them PPH was diagnosed before the study period. We calculated an incidence of PPH in north-east Switzerland of about 1.5 cases per million per year. The clinical course in the 20 patients without known risk factors for PPH was analyzed in more detail: treatment consisted of oral anticoagulation (15) and vasodilators (7); the median survival was 48 (1-307) months. Only 7 patients (35%) are still alive. Prognosis of PPH correlated with the severity of hemodynamics. The median survival in patients with pulmonary vascular resistance of < 1000 versus ≥ 1000 dyn.sec.cm⁻⁵ was 151 (106-307) months versus 13 (1-73) months ($p < 0.001$), with mean pulmonary artery pressure of < 50 versus ≥ 50 mm Hg it was 151 (73-307) versus 13 (1-106) months ($p = 0.0015$), with right atrial pressure of < 10 versus ≥ 10 mm Hg it was 90 (4-307) versus 3 (1-60) months, and with mixed venous O₂-saturation of $\geq 62\%$ versus $< 63\%$ it was 119 (4-307) versus 14 (1-106) months ($p = 0.024$). PPH is a rare disease with a poor prognosis depending mainly on the severity of hemodynamic changes. However, despite this fact, the clinical course of individual patients may be unexpectedly favourable. Treatment of PPH is limited, and lung transplantation remains the most promising therapeutic approach. In this regard the quality of life aspect is of great importance.

Other titles: Die primäre pulmonale Hypertonie: Klinik, Verlauf und prognostische Faktoren

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-75175>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Tillman, O; Speich, R (1997). Primary pulmonary hypertension. Clinical aspects, follow-up and prognostic factors. Swiss Medical Weekly, 127(22):923-934.

O. Tillman, R. Speich

Departement Innere Medizin,
Universitätsspital Zürich

Die primäre pulmonale Hypertonie

Klinik, Verlauf und prognostische Faktoren

Summary

Primary pulmonary hypertension

A retrospective study is presented of all patients with primary pulmonary hypertension (PPH) observed at Zürich University Hospital between 1980 and 1990. In 16 of the 36 patients (23 females/13 males, median age 40) there was a known risk factor for PPH: HIV infection (8), use of anorectic agents (7), liver cirrhosis (1). In 20 cases no risk factor could be found. In 4 of them PPH was diagnosed before the study period. We calculated an incidence of PPH in north-east Switzerland of about 1.5 cases per million per year.

The clinical course in the 20 patients without known risk factors for PPH was analyzed in more detail: treatment consisted of oral anticoagulation (15) and vasodilators (7); the median survival was 48 (1–307) months. Only 7 patients (35%) are still alive. Prognosis of PPH correlated with the severity of hemody-

namics. The median survival in patients with pulmonary vascular resistance of <1000 versus ≥ 1000 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ was 151 (106–307) months versus 13 (1–73) months ($p < 0.001$), with mean pulmonary artery pressure of <50 versus ≥ 50 mm Hg it was 151 (73–307) versus 13 (1–106) months ($p = 0.0015$), with right atrial pressure of <10 versus ≥ 10 mm Hg it was 90 (4–307) versus 3 (1–60) months, and with mixed venous O_2 -saturation of $\geq 62\%$ versus $<63\%$ it was 119 (4–307) versus 14 (1–106) months ($p = 0.024$).

PPH is a rare disease with a poor prognosis depending mainly on the severity of hemodynamic changes. However, despite this fact, the clinical course of individual patients may be unexpectedly favourable. Treatment of PPH is limited, and lung transplantation remains the most promising therapeutic approach. In this regard the quality of life aspect is of great importance.

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war eine retrospektive Analyse der von 1980–1990 am Universitätsspital Zürich beobachteten Fälle mit primärer pulmonaler Hypertonie (PPH). Wir beobachteten insgesamt 36 Fälle, von denen bei 16 ein bekannter Risikofaktor für eine PPH eruiert werden konnte: HIV-Infektion (8), Einnahme von Appetitzüglern (7), Leberzirrhose mit portaler Hypertonie (1). Es wurden 20 Patientinnen und Patienten mit PPH ohne bekannte Risikofaktoren genauer analysiert.

Die für unser Einzugsgebiet errechnete jährliche Inzidenz der PPH ist mit 1,5 pro Million Einwohner mit anderen Studien vergleichbar. Das mediane Überleben betrug 48 (1–307) Monate. Nur 7 Patienten waren bei Abschluss der Studie noch am Leben. Die meisten hämodynamischen Parameter korrelierten univariat mit der Prognose. Berücksichtigt werden müssen jedoch die individuell sehr unterschiedlichen Verlaufsformen.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Rudolf Speich,
Medizinische Klinik A,
Departement Innere Medizin,
Universitätsspital,
CH-8091 Zürich

Einleitung

Vor über 100 Jahren berichtete Romberg von einem Patienten, welcher bei der Autopsie eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und eine «Sklerose der Pulmonalarterien» ohne andere Lungen- oder Herzerkrankungen aufwies [1]. Dieser Bericht gilt als erste Beschreibung der Erkrankung, welche wir heute primäre pulmonale Hypertonie (PPH) nennen [2–4]. Im Jahre 1935 publizierte Brenner einen ausführlichen Überblick über die Pathologie von Lungengefässen, der auf Autopsien von Patienten mit den verschiedensten Lungen-, Herz- und Systemerkrankungen beruhte [5]. Miteingeschlossen waren 2 Patienten, die der Autor einer Kategorie der «primary pulmonary vascular sclerosis» zuordnete. Er beschrieb zum ersten Mal die klassischen klinischen Merkmale der PPH im Zusammenhang mit dem grossen Spektrum der Gefässpathologien bei dieser Erkrankung, reichend von Intimafibrose, Mediahypertrophie, plexiformen Veränderungen bis hin zu Bereichen mit normalen Gefässen. Dresdale et al. dokumentierten 1951 sehr detailliert die klinischen und hämodynamischen Befunde bei 39 Patienten mit ungeklärter pulmonaler Hypertonie und nannten diese Erkrankung «primary pulmonary hypertension» [6]. Die Autoren fanden zudem, dass bei einem ihrer Patienten die Gabe des Alpha-antagonisten Tolazolin zu einer deutlichen Senkung des pulmonal-arteriellen Druckes führte. Sie empfahlen bereits damals, bei Patienten mit PPH eine Rechtsherzkatheterisierung mit Testung von verschiedenen vasoaktiven Medikamenten durchzuführen. Im Jahre 1973 definierte eine Konferenz der WHO drei Kategorien der pulmonalen Hypertonie aufgrund histomorphologischer Gesichtspunkte [7], nämlich (1.) die PPH, charakterisiert durch konzentrische Intimafibrose, Mediahypertrophie und plexiforme Läsionen, (2.) die thrombotische bzw. thromboembolische pulmonale Hypertonie sowie (3.) die «veno-occlusive disease» mit Intimafibrose und rekanalisierten thrombotischen Veränderungen im Bereich der Lungenvenen und -venulen. In der Folge wurde aber klar, dass aufgrund histopathologischer Kriterien die verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie nicht eindeutig voneinander abgegrenzt werden können [8–10]. So ist einerseits die plexiforme Läsion in keiner Weise spezifisch für die PPH, denn sie kann auch bei sekundärer pulmonaler Hypertonie im Rahmen eines Eisenmenger-Syndroms oder bei thromboembolischer pulmonaler Hypertonie gefunden werden [8, 9]. Andererseits sind throm-

botische Veränderungen bei der PPH häufig [10], wahrscheinlich infolge einer sekundären In-situ-Thrombosierung. Die PPH wird deshalb heute nicht aufgrund histopathologischer Befunde, sondern *klinischer Kriterien* diagnostiziert [2, 11–13].

Ein plötzlicher Anstieg von Fällen mit PPH wurde zwischen 1967 und 1969 in der Schweiz, in Österreich und der Bundesrepublik Deutschland beobachtet. Diese eigentliche Epidemie stand in enger geographischer und zeitlicher Beziehung zum Markt und Konsum des damals neuen *Appetitzüglers* Aminorex (Menocil®), einem Sympathomimetikum mit ähnlicher chemischer Struktur wie Amphetamin [14–16]. Ende der 60er Jahre war die pulmonale Hypertonie im Rahmen einer Medikation mit Aminorex die häufigste Form der PPH [17]. Nachdem das Medikament aus dem Verkauf gezogen worden war, sank die Inzidenz der PPH sehr schnell wieder auf ihre Ausgangswerte vor 1967 zurück [18, 19]. In den letzten Jahren wurden erneut mehrere Fälle von PPH im Rahmen einer Einnahme von Appetitzüglern, nämlich Fenfluramin bzw. Dexfenfluramin, beschrieben [20–26]. Wahrscheinlich aufgrund einer vermehrten Sensibilisierung der Ärzteschaft durch die Aminorex-Katastrophe blieb die Anzahl der bisher beschriebenen Fälle unter zwei Dutzend. Weitere mögliche begünstigende Faktoren für das Entstehen einer PPH sind die Einnahme von Kokain, L-Tryptophan, vereinzelte Chemotherapeutika (CCNU, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Mitomycin-C) sowie das «toxic-oil syndrome» [13].

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass bei Patienten mit *Leberzirrhose* und portaler Hypertonie eine klinisch und pathologisch-anatomisch von einer PPH nicht unterscheidbare pulmonale Hypertonie gehäuft auftritt [27, 28]. In einer Serie von über 17 000 Autopsien betrug die Prävalenz der PPH insgesamt 0,13%, bei Patienten mit Leberzirrhose jedoch 0,73% [29]. In einer klinischen Serie von 2459 Patienten mit leberbiopsisch nachgewiesener Zirrhose fanden dieselben Autoren in 0,61% eine PPH. Wahrscheinlich ist diese Form der PPH nur beim Vorliegen einer portalen Hypertonie bzw. eines portosystemischen Shunts gehäuft [30]. So besteht z.B. eine direkte Korrelation zwischen der Wanddicke der Pfortader und derjenigen der Lungenarterien [31]. Die Pathogenese auch dieser Form der PPH ist unklar [32].

Epidemischen Charakter hat die PPH in den

letzten Jahren im Rahmen der *HIV-Infektion* angenommen. Nach den Berichten von vereinzelt Fällen [33–35] wurde am Universitätsspital Zürich erstmals eine grössere Serie von 6 Patienten aus einer Kohorte von 1200 HIV-Infizierten beschrieben, was einer Prävalenz von 0,5% entspricht [36]. Damit ist die HIV-Infektion heute weltweit der wichtigste Risikofaktor für das Entstehen einer PPH.

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die am Universitätsspital Zürich von 1980–1990 beobachteten Fälle mit PPH retrospektiv zu analysieren. Besonders interessierte uns die Epidemiologie und der natürliche Verlauf dieser Krankheit sowie die Bedeutung prognostischer Faktoren.

Patienten und Methoden

Die Studie umfasst alle Patienten, welche zwischen Januar 1980 und Dezember 1990 wegen einer PPH am Universitätsspital Zürich ambulant oder stationär behandelt worden waren, unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die bereits vor 1980 (bis frühestens 1968) diagnostizierten Fälle werden als Prävalenz-, die im Studienzeitraum erstmals erfassten Fälle als Inzidenzfälle bezeichnet. Eine pulmonale Hypertonie wurde diagnostiziert beim Vorliegen eines pulmonal-arteriellen Mitteldruckes (PAP_{mean}) von mehr als 25 mm Hg in Ruhe [12] bzw. eines echokardiographisch ermittelten rechtsventrikulären systolischen Druckes (RVSP) von mehr als 30 mm Hg über dem mittleren rechtsatrialen Druck (RAP_{mean}) [36]. Elektrokardiographische Kriterien für eine rechtsventrikuläre Hypertrophie waren das Vorliegen einer frontalen QRS-Achse von mehr als 100° sowie ein R/S-Verhältnis >1 in V₁.

Da es keine pathognomonischen klinischen, labormässigen oder radiologischen Aspekte für das Vorliegen einer PPH gibt, wurde für die Diagnose der Ausschluss folgender *sekundärer Ursachen* für eine pulmonale Hypertonie gefordert: kongenitale Anomalien der Lungen, kongenitale oder erworbene valvuläre oder myokardiale Erkrankungen mit Shunt, Eisenmengersyndrom oder Lungenstauung (Pulmonalkapillardruck über 15 mm Hg), thromboembolische pulmonale Hypertonie (segmentäre Minderbelegungen in der Lungenperfusionsszintigraphie bzw. pathologische Pulmonalisangiographie), obstruktive oder restriktive Lungenkrankheiten sowie Kollagenosen [12, 13].

In Übereinstimmung mit den meisten Autoren [3, 29, 33, 37] wurden Fälle mit pulmonaler Hypertonie, assoziiert mit den erwähnten Risikofaktoren Appetitzüglereinnahme, HIV-Infektion sowie Leberzirrhose mit portaler Hypertonie, ebenfalls als PPH bezeichnet, da deren pulmonal-vaskuläre Veränderungen weder klinisch noch labormässig, radiologisch, funktionell-hämodynamisch oder histopathologisch-anatomisch von der «idiopathischen» PPH unterschieden werden können [14, 29, 36]. Es wurden deshalb folgende zwei Gruppen von Patienten mit PPH unterschieden: (A) primäre («idiopathische») pulmonale Hypertonie; (B) primäre pulmonale Hypertonie assoziiert mit (1.) HIV-Infektion, (2.) Einnahme von Appetitzüglern (Aminorex, Dex-/Fenfluramin) und (3.) Leberzirrhose.

Nach Ausschluss aller sekundären pulmonalen Hypertonien blieben 37 Patienten. Ein Patient mit einer bereits kurz nach der Geburt diagnostizierten pulmonalen Hypertonie (Verdacht auf persistierende fetale Zirkulation) wurde nachträglich angeschlossen. Bei ihm ist aufgrund einer Anamnese mit einer komplizierten Geburt und perinataler Asphyxie die Erkrankung möglicherweise doch sekundär entstanden. Nach einem erstaunlichen Verlauf von über 18 Jahren war nach dem Ableben des Patienten leider keine Autopsie durchgeführt worden [38]. Bei 35 von den verbleibenden 36 Patienten konnte der Verlauf bis zu ihrem Tod bzw. bis zum Abschluss der Studie im März 1995 analysiert werden.

Das mediane Alter der 36 untersuchten Patienten betrug 38 (16–59) Jahre. Es handelte sich um 23 Frauen (64%) und 13 Männer (36%). Davon konnten 20 Patienten der Gruppe A zugeteilt werden (keine Hinweise auf Einnahme von Appetitzüglern, HIV-Infektion oder Leberzirrhose). Die Gruppe B umfasste 16 Patienten.

Alle Krankengeschichten wurden bezüglich Anamnese, Klinik, Thoraxradiologie, Laborwerten, EKG, Lungenfunktion, Blutgaswerten, Herzkatheterbefunden, Echokardiographie, Therapie, Verlauf und allfälligen Autopsiebefunden analysiert.

Verschiedene bereits aus der Literatur bekannte prognostische Faktoren bezüglich Lebenserwartung [11, 12, 39] wurden – angesichts der kleinen Anzahl von Patienten – univariat analysiert: mittlerer pulmonal-arterieller Druck (PAP_{mean}), pulmonal-arterieller Widerstand (PVR), mittlerer rechtsatrialer Druck (RAP_{mean}), Herzindex (CI), gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SVO_2). Von jedem Patienten wurden jeweils die ersten verfügbaren Daten für die Studie verwendet. Die folgenden Resultate, insbesondere die Analyse der prognostischen Faktoren, beziehen sich im wesentlichen auf die Patienten der Gruppe A. Die Daten der Patienten der Gruppe B werden im letzten Kapitel kurz zusammengefasst. Alle Daten werden als Medianwerte (Range) angegeben. Statistische Analysen (Mann-Whitney-U-Test, Kaplan-Meier-Kurve) erfolgten mit dem Softwareprogramm Statistica 4.1 (StatSoft Inc.).

Resultate

Primäre pulmonale Hypertonie (Gruppe A)

Demographische Daten

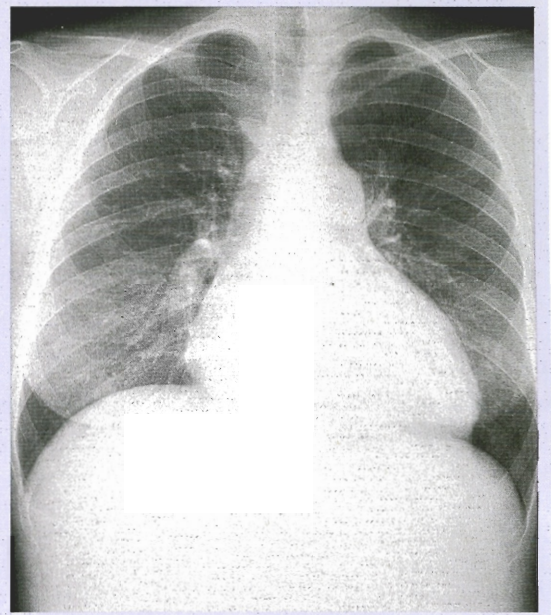
Das Alter der Patienten der Gruppe A betrug bei Diagnosestellung der PPH 40 (16–58) Jahre. Es handelte sich um 11 Frauen und 9 Männer. Bei 4 der 20 Patienten der Gruppe A wurde die Diagnose vor der eigentlichen Studienperiode gestellt (Prävalenzfälle).

Anamnese

Keiner der 20 Patienten hatte eine positive Familienanamnese bezüglich PPH. In 9 Fällen bestand ein Nikotinabusus. 2 Patientinnen litten an einem Raynaud-Phänomen; sie starben bereits 1 und 13 Monate nach Diagnosestellung. Die aus den Akten eruiertbare Dauer der Symptome betrug 13 (4–60) Monate. Dyspnoe

Abbildung 1

Thoraxröntgenbild bei PPH. Die Patientin klagte über eine schwere Anstrengungsdyspnoe. Der deszendierende Ast der rechten Pulmonalarterie ist mit 21 mm deutlich erweitert, es besteht eine leichte Kardiomegalie sowie ein prominentes Pulmonalissegment bei normalem Lungenparenchym. Lungenszintigraphie und Lungenfunktion waren unauffällig. Die Echokardiographie ergab einen rechtsventrikulären systolischen Druck von 66 mm Hg sowie stark dilatierte rechtsseitige Herzhöhlen bei normaler linksventrikulärer Auswurfsfraktion.



wurde von 19 Patienten angegeben (12mal NYHA II, 7mal NYHA III), Brustschmerzen bzw. thorakales Druckgefühl von 13 (65%) sowie Schwindel und/oder Synkopen von 12 (60%). Von den 11 Patientinnen gaben 4 an, regelmässig Ovulationshemmer eingenommen zu haben. 7 hatten mindestens eine Schwangerschaft ausgetragen (4mal eine, 2mal zwei und einmal drei Schwangerschaften).

Klinik

Bei je 8 Patienten bestand eine Zyanose bzw. eine Halsvenenstauung, bei 7 Beinödeme und bei je 3 ein positiver abdominojugulärer Reflux bzw. Aszites. Bei 5 Patienten auskultierte man einen Galopprrhythmus, und bei 9 war die P-Komponente des 2. Herztons akzentuiert. In 5 Fällen betrugen die systolischen Blutdruckwerte weniger als 100 mm Hg.

Radiologie

In 16 Fällen (80%) bestand mindestens ein pathologischer radiologischer Befund (Abb. 1). Bei 11 Patienten (55%) war ein prominenter rechter Vorhof und bei je 7 (35%) ein erweitertes Pulmonalissegment ($>1,5$ cm) bzw. eine Kardiomegalie (Herz-Lungen-Quotient $>0,5$) nachweisbar. Entsprechend der Definition der PPH konnten bei keinem der 12 noch vorhandenen Szintigramme relevante Perfusionsdefekte nachgewiesen werden. Von den 5 durchgeführten Pulmonalis-Angiogrammen zeigte nur ein einziges einen diskret abnormen Befund im Sinne eines wahrscheinlich thrombotischen Verschlusses einer kleinen peripheren Arterie.

Elektrokardiogramm

Bei allen Patienten lag ein Sinusrhythmus vor. 14 der 20 Patienten (70%) wiesen entweder Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophiezeichen (7mal), Zeichen der Vorhofsbelastung rechts (einmal) oder beides (6mal) auf.

Laborwerte

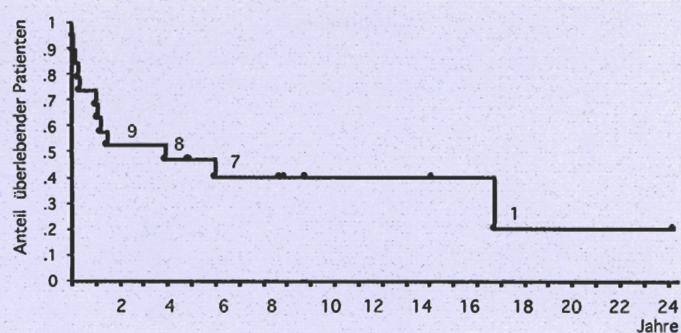
Der Hämoglobinwert betrug 15,7 (12–18) g/dl, die Thrombozyten 234 000 (77 000–356 000) pro μ l. Nur bei 2 Patienten wurde eine Thrombozytopenie beobachtet, in einem Fall waren vorübergehend vereinzelte Fragmentozyten nachweisbar. Die Laktatdehydrogenase betrug 459 (225–1224) U/l. Bei 3 Patienten waren die Werte pathologisch. Das Gesamtbilirubin lag bei 29 (8–83) μ mol/l. Bei 10 Patienten (50%) waren erhöhte Bilirubinwerte nachweisbar, was vor allem auf die Rechtsherzinsuffizienz zurückgeführt wurde. Antinukleäre Antikörper wurden bei 6 Patienten gesucht; nur bei einer Patientin ergab sich ein positiver Befund.

Lungenfunktion

Bei 14 Patienten war die Lungenfunktion dokumentiert. In 6 Fällen war die Untersuchung auswärts durchgeführt worden bzw. nicht mehr auffindbar. Die Vitalkapazität betrug 83% (61–107) des Sollwerts. Die Erstsekundenkapazität (FEV_1) lag bei 88% (65–108) des Sollwerts. Insgesamt bestand somit in 3 Fällen eine leichte Restriktion (Vitalkapazität bzw. FEV_1 61–79% des Sollwerts). Die Diffusionskapazität der Lungen für Kohlenmonoxid wurde bei 6 der 20 Patienten gemessen. Sie war bei 5 mit 55% (16–70) des Sollwerts einge-

Abbildung 2

Kumulative Überlebenskurve nach Kaplan-Meier bei 19 Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie (Gruppe A).



schränkt und in einem Fall normal (86% des Sollwerts).

Arterielle Blutgaswerte

Bei 10 Patienten war in den Akten eine arterielle Blutgasanalyse dokumentiert. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck betrug 70 (53–98) mm Hg. In 8 Fällen war der Wert leicht erniedrigt (<75 mm Hg). Die arterielle Sauerstoffsättigung betrug jedoch bei allen Patienten bei der ersten Evaluation 90% oder mehr. Bei 5 Patienten kam es im weiteren Verlauf zu einem Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck betrug 33 (22–45) mm Hg. Er war mit Ausnahme von 3 Fällen erniedrigt (<35 mm Hg).

Hämodynamik

Hämodynamische Daten waren bei 17 der 20 Patienten invasiv ermittelt worden. Der RAP_{mean} betrug 7 (2–16) mm Hg, der PAP_{mean} 60 (28–95) mm Hg, die PVR 1300 (329–4000) $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$, der Herzindex 1,92 (0,95–2,8) $l/min/m^2$ und die SVO_2 61% (38–74). Ein Versuch mit Vasodilatoren (Regitin) wurde bei 4 Patienten durchgeführt, was in keinem Fall zu einer signifikanten Gefässdilatation führte, der PAP_{mean} verringerte sich um 8–13%, die PVR um 7–27% des Ausgangswerts.

Echokardiographie

Bei 14 Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Die Differenz zwischen dem systolischen rechtsventrikulären Druck und dem rechtsatrialen Druck betrug 78 (64–123) mm Hg. Da nur bei 10 Patienten – und zudem zu unterschiedlichen Zeitpunkten – eine Echokardiographie und eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden war, lässt sich über die Korrelation der entsprechenden Druckwerte keine zuverlässige Aussage machen.

Therapie

Die Behandlung bestand bei 15 Patienten (75%) in einer oralen Dauerantikoagulation.

In 11 Fällen wurden Diuretika, in 7 Vasodilatoren (Kalziumantagonisten) und in 5 Digoxin eingesetzt. Zwei Patienten erhielten zudem intermittierend Sauerstoff. Über den Einfluss der verschiedenen Behandlungsmethoden auf den Verlauf der PPH kann aufgrund der kleinen Fallzahlen keine Aussage gemacht werden.

Verlauf

Die Überlebenszeit der 19 Patienten, deren Verlauf verfolgt werden konnte, betrug 48 (1–307) Monate. Die nach Kaplan-Meier bestimmte Überlebensfunktion ist in Abbildung 2 dargestellt. Von den 20 Patienten starben 6 entweder kurz nach der Diagnosestellung (5 Patienten innerhalb von 1–4 Monaten), oder die weitere Entwicklung der Krankheit konnte wegen Wegzugs nicht weiter verfolgt werden (ein Patient). In 14 Fällen konnte der Verlauf über längere Zeit beurteilt werden. Bei 9 Patienten kam es zu einer allmählichen, über 1 bis 15 Jahre progredienten klinischen Verschlechterung mit zunehmender, invalidisierender Atemnot (NYHA III bis IV) und immer häufigeren Schwindelanfällen und/oder Synkopen. 7 dieser Patienten sind im Zeitraum von 1,5 (1–8) Jahren verstorben.

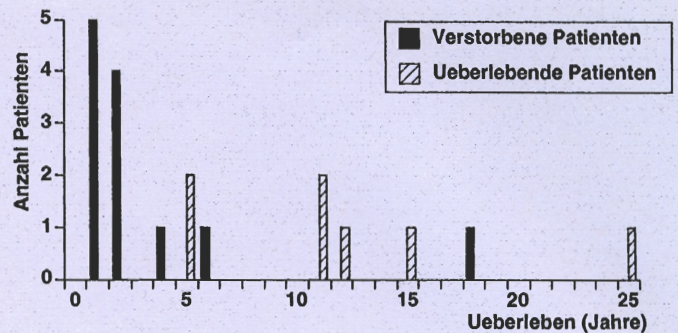
7 Patienten (37%) lebten bei Abschluss der Studie noch. 2 Patientinnen mussten nach einem Krankheitsverlauf von 5 bzw. 15 Jahren auf die Warteliste für eine Lungentransplantation aufgenommen werden. Bei den anderen 5 Patienten war der klinische Verlauf über 11 bis 25 Jahre stabil. Sie leiden an einer Anstrengungsdyspnoe vom Grad NYHA II bis III.

Eine objektive echokardiographische oder angiographische Beurteilung des Verlaufs war nur bei 3 Patienten dokumentiert. Die Druckwerte waren durchwegs stationär; dies trotz vorübergehend deutlicher subjektiver Verbesserung in 2 Fällen.

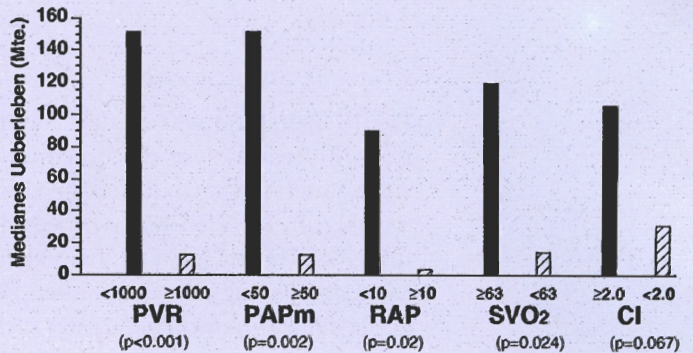
Die Verteilung der Überlebensdauer zeigte eine angedeutet bimodale Verteilung (Abb. 3). Während 13 Patienten nur 6 oder weniger Jahre überlebten und 11 von ihnen bis zum Abschluss der Studie verstorben sind, war die Überlebensdauer in 6 Fällen 11 Jahre oder län-

Abbildung 3

Verteilung der Überlebensdauer der Patienten mit PPH (Gruppe A).

**Abbildung 4**

Medianes Überleben im Vergleich zu den hämodynamischen Parametern bei den Patienten mit PPH (Gruppe A; Abkürzungen siehe Methoden).

**Tabelle 1**

Hämodynamische Parameter im Vergleich zur Überlebensdauer bei PPH.

hämodynamischer Parameter	Patienten mit einer Überlebensdauer ≤6 Jahren (n = 13)	Patienten mit einer Überlebensdauer ≥11 Jahren (n = 6)	
PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	1768 (1224–4000)	780 (329–1260)	p < 0,001
PAP _{mean} (mm Hg)	72 (57–95)	48 (28–77)	p = 0,005
SVO ₂ (%)	57 (38–65)	72 (54–74)	p = 0,012
Herzindex (l/min/m ²)	1,75 (0,95–2,5)	2,5 (1,6–2,8)	p = 0,038
RAP _{mean} (mm Hg)	9 (2–16)	4 (3–8)	p = 0,095

ger, wobei nur ein Patient in dieser Zeitperiode verstorben ist.

Von den 12 verstorbenen Patienten wurde in 5 Fällen eine Autopsie durchgeführt. Sie zeigte in allen Fällen plexiforme Läsionen der kleinen Lungenarterien und -arteriolen. Bei einer Patientin waren zudem stellenweise veno-okklusive Veränderungen nachweisbar.

Prognostische Faktoren

Ausser dem Herzindex waren alle untersuchten hämodynamischen Parameter univariat signifikant mit der Überlebensdauer korreliert (Abb. 4). Die medianen Überlebenszeiten betrugen, je nachdem ob die folgenden Werte unter- bzw. oberhalb der in Abbildung 4 angegebenen Grenzwerte lagen, für die PVR 151 (106–307) oder 13 (1–73) Monate, für den PAP_{mean} 151 (73–307) oder 13 (1–106), für den RAP_{mean} 90 (4–307) oder 3 (1–60) Monate, für die SVO₂ 119 (4–307) oder 14 (1–106) Monate, und für den Herzindex 106 (3–307) oder 31 (1–73) Monate.

Wie in Abbildung 3 gezeigt, war bezüglich Überleben eine angedeutet bimodale Vertei-

lung zu erkennen. Wir analysierten deshalb die hämodynamischen Parameter bei den beiden arbiträr gebildeten Gruppen mit einer Überlebensdauer von 6 Jahren und weniger bzw. 11 Jahren und mehr (Tab. 1). Die hämodynamischen Parameter waren ausser dem RAP_{mean} bei den Patienten mit ungünstigem Verlauf signifikant schlechter.

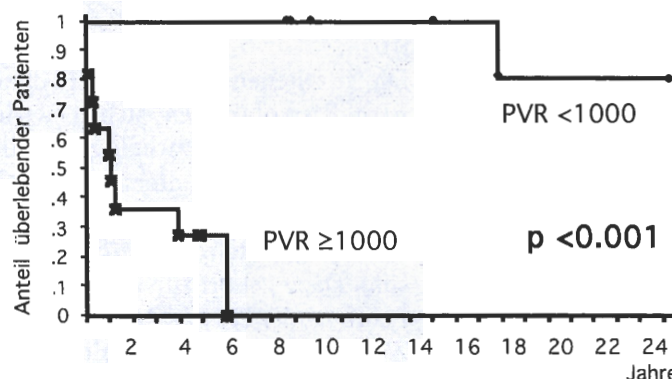
Auch mittels der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier konnte bei den Patienten der Gruppe A der signifikante Einfluss der Hämodynamik auf den Verlauf dokumentiert werden, so z.B. durch den Vergleich von Patienten mit einem PVR von 1000 dyn·sec·cm⁻⁵ und mehr bzw. weniger als 1000 dyn·sec·cm⁻⁵ (Abb. 5). Eine Multivarianzanalyse wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht durchgeführt.

Primäre pulmonale Hypertonie assoziiert mit Appetitzüglereinnahme, HIV-Infektion bzw. Leberzirrhose (Gruppe B)

Die Gruppe B umfasste 16 Patienten (12 Frauen, 4 Männer). Bei 8 Patienten (5 Frauen,

Abbildung 5

Überlebenskurve nach Kaplan-Meier bei den Patienten mit PPH (Gruppe A). Vergleich von Patienten mit einer PVR von $1000 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ und mehr bzw. weniger als $1000 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$.



3 Männer) lag eine HIV-Infektion vor, in 7 Fällen (6 Frauen, ein Mann) war die PPH nach der Einnahme von Appetitzüglern aufgetreten, und eine Patientin litt an einer Leberzirrhose mit portaler Hypertonie. Bei 5 dieser Patienten (alle nach Aminorex-Einnahme) wurde die Diagnose der PPH vor der Studienperiode gestellt (Prävalenzfälle).

Das Alter der Patienten der Gruppe B betrug bei Diagnosestellung 36 (24–59) Jahre. Die Patienten mit HIV-assoziiierter PPH waren mit 30 (24–45) Jahren signifikant jünger als diejenigen mit der nach der Einnahme von Appetitzüglern aufgetretenen PPH (Alter 47 [27–59] Jahre; $p = 0,027$), und deutlich, aber nicht signifikant jünger als die Patienten der Gruppe A ($p = 0,19$).

Die klinische Präsentation der PPH (einschliesslich Thoraxradiologie, Elektrokardiogramm, Laborwerte usw.) bei der Gruppe B unterschied sich nicht wesentlich von derjenigen der Gruppe A. Während bei 5 von 7 Patienten mit Appetitzügler-assoziiierter PPH die Diagnose vor 1980 gestellt worden war, wurde bei den HIV-Infizierten abgesehen von einem

Patienten (Diagnose 1988) die PPH im Jahre 1990 entdeckt. Die Diagnose wurde bei den Patienten mit Appetitzüglereinnahme mit einer Ausnahme mittels Herzkatheter, bei den Fällen mit HIV-assoziiierter PPH jedoch durchwegs mittels Echokardiographie gestellt.

Die mediane Überlebenszeit bei allen 16 Patienten betrug 41 (1–324) Monate und war somit mit derjenigen der Gruppe A vergleichbar. 5 der Patienten mit Appetitzüglereinnahme sind nach 1–180 Monaten gestorben, 2 Patientinnen jedoch leben 312 bzw. 324 Monate seit Diagnosestellung. Von den Patienten mit HIV-Infektion sind 4 nach 4–38 Monaten verstorben, und 4 leben 13–52 Monate seit Diagnosestellung.

Das mediane Überleben betrug bei den Patienten mit Appetitzüglereinnahme 180 (1–324) Monate, bei den HIV-Infizierten 36 (4–52) Monate ($p = 0,093$). Dies ist wahrscheinlich zu einem grossen Teil unserem Auswahlverfahren zuzuschreiben, da bei den Patienten mit Appetitzüglereinnahme, welche in Form von Aminorex zumeist in den 60er Jahren erfolgte, die Fälle mit günstigerem Verlauf erfasst wurden.

Diskussion

Unsere retrospektive Analyse belegt, dass es sich bei der PPH um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Im Zeitraum von 11 Jahren wurden am Departement Innere Medizin des Universitätsspitals Zürich mit jährlich mehr als 6000 stationären bzw. mehr als 5000 ambulanten Patienten und einem Einzugsgebiet von etwa 1 Million bloss 20 Fälle von PPH ohne erkennbare Ätiologie beobachtet, wovon bei 4 Patienten die Diagnose bereits vor dem Studienzeitraum gestellt wurde (Prävalenzfälle). Dies entspricht einer Inzidenz von etwa 1,5 Fällen pro Jahr pro 1 Million Einwohner (16 Fälle in 11 Jahren), was durchaus die internationalen Erfahrungen widerspiegelt. So ergeben z.B. Autopsiestudien eine Prävalenz der PPH von 0,02–0,13% [29, 40], wobei die Werte in die-

sen hochselektionierten Serien mit Sicherheit als falsch hoch einzuschätzen sind. Bei Patienten, welche einer Rechtsherzkatheterisierung unterzogen werden, wird die Diagnose einer PPH in 0,25 bis 1,1% gestellt [41]. Am deutlichsten wird die Seltenheit der PPH an den Zahlen der prospektiven, nationalen amerikanischen Studie des NIH demonstriert, in welcher im Verlauf von $4\frac{1}{2}$ Jahren lediglich 194 Patienten mit PPH dokumentiert werden konnten [11, 12]. In einer kürzlich erschienenen internationalen Studie, die 1995 im Zeitraum von 2 Jahren an 35 universitären Zentren beobachtete Patienten mit PPH umfasste, wurde die Inzidenz der PPH für Belgien mit 1,7 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr beziffert [37], was sehr gut mit den in der vorlie-

genden Arbeit ermittelten Zahlen vergleichbar ist.

Dieser seltenen Form der PPH ohne nachweisbare Risikofaktoren stehen weder klinisch, noch funktionell, radiologisch oder pathologisch-anatomisch unterscheidbare Formen der PPH gegenüber, welche mit bestimmten Erkrankungen bzw. *Medikamenten* assoziiert sind. Dazu gehört zunächst die epidemieartige Häufung der PPH zwischen 1967 und 1972 im Zusammenhang mit der Einnahme von Aminorex. Die Inzidenz der PPH betrug bei diesen Patienten je nach Menge der eingenommenen Substanz 0,05–10% [18, 19]. Im genannten Zeitraum waren etwa 80% der diagnostizierten Fälle mit PPH auf den Gebrauch von Aminorex zurückzuführen [17]. 6 solche Patienten sind in unserer Serie mitberücksichtigt. Klinik und Verlauf unterscheiden sich, abgesehen von der mitunter günstigeren Prognose, nicht von der PPH ohne assoziierte Risikofaktoren. Bei einer 7. Patientin wurde die PPH 1990 diagnostiziert und der Einnahme von Dexfenfluramin zugeschrieben [20]. Diese zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schwangere Patientin verstarb bereits einen Monat später unmittelbar nach der Geburt. Der Zusammenhang einer Therapie mit Dexfenfluramin bzw. verwandten Substanzen und der PPH ist heute gesichert [37]. Das relative Risiko, dabei an einer PPH zu erkranken, beträgt 6,3, bei einer Therapiedauer von mehr als 3 Monaten sogar 23,1 [37]. Die Pathogenese ist wie bei den anderen Formen der PPH nicht bekannt. Immerhin konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass Dexfenfluramin bei Hunden mit geringer Reagibilität auf Hypoxie die Vasokonstriktion erhöht [42].

Aufgrund der Daten von Abenham et al. [37] und der Tatsache, dass Dexfenfluramin, entgegen einem von Beratern der Herstellerfirma verfassten Editorial [43, 44], im Vergleich zur Kontrollgruppe nur zu einer minimalen Gewichtsreduktion von 2% führt [45], welche zudem nach Absetzen des Medikaments in aller Regel wieder aufgehoben [46], ja oft überkompensiert wird, muss heutzutage von einer medikamentösen Behandlung der Adipositas ausdrücklich gewarnt werden.

In den letzten Jahren wurde erneut eine epidemische Zunahme der Fälle mit PPH beobachtet, nämlich im Rahmen der *HIV-Infektion* [34–36, 47, 48]. 8 solche Patienten wurden in unserer Studie miterfasst. Das klinische Bild ist wie bei der Appetitzügler-assoziierten PPH von der «idiopathischen» Form nicht unterscheidbar. Heute stehen mehr als zwei Drittel der am Universitätsspital Zürich neudiagnostizierten

Fälle mit PPH im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion. Aufgrund unserer Daten beträgt die Inzidenz der PPH bei HIV-Patienten 0,5–0,57% [36, 49]. Die PPH trägt wesentlich zum Verlauf bei diesen Patienten bei. So konnten wir zeigen, dass Patienten mit HIV-assoziiert PPH ein signifikant kürzeres Überleben haben als eine bezüglich der anderen prognostischen Risikofaktoren vergleichbare HIV-infizierte Patientengruppe [49].

Schliesslich hatte eine Patientin in unserer Serie eine *Leberzirrhose* mit portaler Hypertonie als Risikofaktor für die PPH [27–29]. Weitere potentielle, von einzelnen Autoren diskutierte Risikofaktoren für eine PPH [13, 50–53] waren bei 9 unserer Patienten ein Nikotinabusus, 4 Patientinnen nahmen Ovulationshemmer und 7 hatten mindestens eine Schwangerschaft. Für alle diese Umstände konnte jedoch in der neuesten, oben erwähnten Arbeit keine erhöhte Inzidenz der PPH eruiert werden [37]. Es ist jedoch anzunehmen, dass in Zukunft weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer PPH an den Tag treten. So haben wir kürzlich 4 Patienten mit pulmonaler Hypertonie assoziiert mit einer Hyperthyreoidose beobachtet [54]. In allen Fällen kam es nach Normalisierung der Schilddrüsenfunktion zu einer Verminderung bzw. Normalisierung der echokardiographisch ermittelten rechtsventrikulären systolischen Druckwerte.

Das mediane *Alter* und die Altersverteilung unserer Patienten sind vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen 35–45 Jahren [12, 37, 39, 55, 56]. Die Patienten mit HIV-assoziiert PPH waren mit median 30 Jahren deutlich jünger, was ebenfalls den Erfahrungen anderer Autoren entspricht [56]. Wie in anderen Serien [12, 37, 39, 55] waren etwas mehr *Frauen* betroffen. Dies war mit einem Verhältnis von 6:1 besonders bei der Appetitzügler-assoziierten PPH der Fall.

Die *Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose* der PPH war mit 13 Monaten in Übereinstimmung mit allen anderen Serien [12, 37, 39, 55] relativ lang. Das *Leitsymptom* ist in praktisch allen Fällen eine Anstrengungsdyspnoe. Nur durch eine prompte Evaluation solcher Patienten mittels Echokardiographie bzw. Lungenszintigraphie – insbesondere bei normaler Lungenfunktion, bei unauffälligem Thoraxröntgenbild, bei fehlenden Hinweisen für eine Herzerkrankung und bei einer Anamnese von Schwindel, Synkopen und/oder präkordialem Druckgefühl – kann die Latenz bis zur Diagnose einer PPH verkürzt werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei leichter bis mittelschwerer PPH die kli-

nischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz, die radiologischen und echokardiographischen Befunde einer pulmonalen Hypertonie durchaus fehlen können [12, 39, 55]. Eine leichte Einschränkung der *Lungenfunktion* im Sinne einer Restriktion, eine Diffusionsstörung sowie eine leichte Hypoxämie waren bei einzelnen unserer Patienten vorhanden und sind durchaus mit einer PPH vereinbar [12]. Schwerere pulmonale Funktionseinschränkungen sind hingegen ein Ausschlusskriterium für eine PPH.

Die *hämodynamischen Werte* unserer Patienten (Gruppe A) waren durchwegs vergleichbar mit jenen der publizierten Serien, in welchen z.B. der mediane PAP_{mean} 58–64 mm Hg betrug [12, 39, 55, 57, 58]. Gemäss den Angaben in der Literatur sprechen etwa ein Viertel der Patienten mit PPH auf Vasodilatoren mit einer signifikanten Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik an [12, 39]. Dies war jedoch bei keinem unserer 4 mit Regitin getesteten Patienten der Fall.

Der *klinische Verlauf* war in unserer Studie mit einem medianen Überleben von 48 Monaten etwas günstiger als die Angaben in der Literatur mit Werten zwischen 22 und 32 Monaten [12, 39, 55]. Dabei ist zu bemerken, dass bei 4 unserer Patienten der Gruppe A die Diagnose der PPH vor dem eigentlichen Beginn der Studie (1980) gestellt worden war (Prävalenzfälle). Diese Fälle entsprechen einer positiven Selektion, wodurch das Überleben in unserer Studie eher falsch hoch ist. Dies war besonders bei den Patienten mit Appetitzügler-assoziiierter PPH mit einem medianen Überleben von 180 Monaten der Fall, da in 5 der 7 Fälle die Diagnose vor 1980 erfolgte. Der Verlauf der HIV-assoziierten PPH (medianes Überleben 36 Monate) ist vergleichbar mit demjenigen der «idiopathischen» PPH, was auch den Erfahrungen anderer Autoren entspricht [56].

Interessant ist die auch von anderen Autoren [59, 60] gemachte Beobachtung, dass bei den Patienten mit PPH eine *bimodale Verteilung bezüglich Überlebensdauer* zu beobachten ist, d.h. je eine Gruppe mit einem Überleben von 6 und weniger bzw. 11 und mehr Jahren. Dies könnte mehrere Gründe haben. Einerseits könnte bei der zweiten Gruppe eine mildere Form der PPH mit günstigerem Verlauf vorliegen. Dafür sprechen die doch signifikant besseren hämodynamischen Befunde bei dieser Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit kürzerer Überlebensdauer (siehe unten). Andererseits wäre denkbar, dass sich der Organismus nach einer gewissen Krankheitsdauer allmählich an die im Rahmen der PPH aufgetretenen

Veränderungen adaptieren und so wesentlich länger überleben kann. Zudem könnten noch unbekannte äussere oder innere Faktoren wie z.B. das Ansprechen auf Vasodilatoren (siehe unten) die Prognose bei PPH beeinflussen. Solche unerwartete Langzeitverläufe sind aus der Literatur gut dokumentiert [61, 62]. Auch in unserer Studie konnten 2 Patientinnen mit schwerster pulmonaler Hypertonie (PAP_{mean} 68 bzw. 80 mm Hg, entsprechend ihren jeweiligen Systemdruckwerten) über 7 bzw. 8 Jahre beobachtet werden. Beide wurden vorübergehend auf die Warteliste für eine Lungentransplantation aufgenommen. In der Folge kam es jedoch bei persistierenden Druckwerten im Lungenkreislauf zu einer subjektiven Verbesserung mit befriedigender Lebensqualität. Eine Patientin konnte zum Beispiel sogar während mehrerer Jahre Gleitschirmflüge unternehmen. Die andere war vorübergehend zu 50% als Sekretärin wieder berufstätig, musste jedoch in der Folge erneut auf die Transplantationswarteliste aufgenommen werden. Spontane Remissionen der pulmonalen Hypertonie, wie sie in der Literatur mehrfach beschrieben wurden [61, 63–65], konnten wir allerdings nicht beobachten.

Die Analyse von *prognostischen Faktoren* bezüglich des Verlaufs der PPH bei unseren Patienten (Gruppe A) bestätigte im wesentlichen den aus der Literatur bekannten Zusammenhang zwischen Schweregrad der hämodynamischen Parameter und Überlebenswahrscheinlichkeit [11, 39]. Soweit statistisch bei unserer geringen Zahl von Patienten der Gruppe A, bei denen komplette hämodynamische Daten vorhanden sind, überhaupt eine Aussage gemacht werden kann, waren insbesondere eine Erhöhung von PVR sowie PAP_{mean} bzw. eine Erniedrigung von SVO_2 und Herzindex mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. So kann beim Vorliegen eines $PAP_{\text{mean}} \geq 50$ mm Hg, eines $RAP_{\text{mean}} \geq 10$ mm Hg, eines $PVR \geq 1000$ dyn·sec·cm⁻⁵, eines $SVO_2 < 63\%$ bzw. eines CI von $< 2,0$ l/min/m² von einer medianen Lebenserwartung von weniger als einem Jahr ausgegangen werden. Diese Werte können deshalb im Hinblick auf die *Indikation einer Lungentransplantation* sehr wertvoll sein. Andererseits ist dabei unbedingt der in gewissen Fällen nicht vorhersagbare mögliche Langzeitverlauf sowie auch der im Vergleich zu anderen Grundkrankheiten wie etwa dem Lungenemphysem weniger günstige Verlauf nach Lungentransplantation [66, 67] in Betracht zu ziehen. Deshalb sind für die Entscheidung bezüglich einer Lungentransplantation bei Patienten mit PPH insbesondere der individuelle klinische Verlauf

und die subjektive Lebensqualität von überraschender Bedeutung [66, 68–70].

Neben der Lungentransplantation gibt es bisher keine überzeugenden Daten bezüglich der Wirksamkeit einer *medikamentösen Therapie* der PPH. Aufgrund einer älteren retrospektiven Analyse von Fuster et al. [39] wird bei PPH generell eine orale Antikoagulation, wie sie bei drei Viertel unserer Patienten auch durchgeführt wurde, empfohlen [2, 71]. Dies wird unterstützt durch pathologisch-anatomische Untersuchungen, welche bei PPH sehr häufig ausgedehnte In-situ-Thrombosierungen zeigen [10], sowie durch Subanalyse einer neueren Studie [57], welche jedoch primär die Wirkung von Vasodilatoren untersuchte (siehe unten). 7 unserer Patienten erhielten zumindest für eine gewisse Zeit Kalziumantagonisten in unterschiedlicher Dosierung. Eine Patientin verstarb nach einer relativ langen Überlebensdauer von 216 Monaten, 3 Patienten leben noch 59 bis 106 Monate nach Diagnosestellung. Aufgrund der kleinen Zahlen kann bezüglich Wirksamkeit dieser Behandlung keine Aussage gemacht werden. Rich et al. konnten aber zeigen, dass mit hochdosierten Kalziumantagonisten (Nifedipin bzw. Diltiazem) das Überleben bei PPH deutlich verbessert werden kann [57]. So lebten nach 5 Jahren noch 94% der behandelten Patienten im Vergleich zu nur 55% der Kontrollgruppe. Allerdings behandelten sie nur eine Subgruppe ihrer insgesamt 64 Patienten, nämlich jene 26% der Fälle, die im Akutversuch hämodynamisch signifikant auf die Vasodilatatortherapie ansprachen. Deshalb könnte es durchaus sein, dass diese Subgruppe per se an einer prognostisch günstigeren Form der PPH erkrankt ist. In einer kürzlich erschienenen Arbeit konnte aber im-

merhin gezeigt werden, dass Patienten mit PPH auch unabhängig von ihrem Ansprechen im Akutversuch unter Vasodilatoren einen günstigeren Verlauf zeigen [58]. Allerdings wurde dabei das nur mit einer sehr aufwendigen Logistik intravenös über eine Infusionspumpe zu verabreichende Epoprostenol (PgI_2) verwendet, welches zusätzlich zum vasodilatierenden noch einen Thrombozytenaggregationshemmenden Effekt hat. Die damit erreichte Senkung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks war mit $-4,8$ mm Hg gering, ebenfalls die Verbesserung der mittleren 12-Minuten-Gehstrecke (+32 Meter) und der Lebensqualität (+10–20%). Die Studiendauer war lediglich 12 Wochen. Bei den behandelten 41 Patienten kam es zu 26 Komplikationen im Zusammenhang mit dem Infusionssystem. Am Universitätsspital Zürich haben wir bisher eine solche Behandlung noch nie durchgeführt.

Zusammenfassend handelt es sich bei der PPH mit einer Inzidenz von 1–2 Fällen pro Million Einwohner pro Jahr um eine seltene Erkrankung. Die Prognose ist schlecht und wird vor allem durch den hämodynamischen Schweregrad beeinflusst. Die unter Umständen individuell sehr unterschiedlichen Verlaufsformen müssen dabei jedoch berücksichtigt werden. Die konservative Therapie ist limitiert. Bei invalidisierender Erkrankung kommt eine Lungentransplantation in Frage; dabei spielen Aspekte der Lebensqualität eine wichtige Rolle.

Die Autoren danken den Proff. F. Follath, E. W. Russi und R. Jenni, den PD Dres. M. Opravil und J. Turina sowie dem äusserst kompetenten und sorgfältigen SMW-Reviewer für Ihre Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 Romberg E: Über Sklerose der Lungenarterien: Aus der medicinischen Klinik zu Leipzig. Dtsch Arch Klin Med 1891; 48: 197–206.
- 2 Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336: 111–117.
- 3 Rubin LJ, Rich S (Hrsg): Primary pulmonary hypertension. New York: Marcel Dekker, 1997: 1–358.
- 4 Weir KE, Archer SL, Reeves JT (Hrsg): The diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. New York: Futura Publishing Company, 1992: 1–395.
- 5 Brenner O: Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. Arch Intern Med 1935; 56: 211–237, 457–497, 724–752, 976–1014, 1189–1241.
- 6 Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ: Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. Am J Med 1951; 11: 686–705.
- 7 Hatano S, Strasser T (Hrsg): Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting. Geneva: World Health Organization, 1975: 7–45.
- 8 Moser KM, Bloor CM: Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 1993; 103: 685–692.
- 9 Pietra GG: Histopathology of primary pulmonary hypertension. Chest 1994; 105: 2S–12S.
- 10 Wagenvoort CA, Mulder PGH: Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? Chest 1993; 103: 844–849.
- 11 D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH et al.: Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991; 115: 343–355.
- 12 Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH et al.: Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107: 216–223.
- 13 Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104: 236–250.
- 14 Gurtner HP, Gertsch M, Salzmann C, Scherrer M, Stucki P, Wyss F: Häufen sich die primär vaskulären Formen des chronischen Cor pulmonale. Schweiz Med Wochenschr 1968; 98: 1579–1589, 1695–1707.

- 15 Gurtner HP: L'hypertension pulmonaire après absorption d'un anorexigène, le fumarat d'aminorex. *Rev Méd* 1974; 15: 911–921.
- 16 Gurtner HP: Pulmonary hypertension, "plexogenic pulmonary arteriopathy" and the appetite depressant drug aminorex: post or propter? *Bull Europ Physiopath Resp* 1979; 15: 897–923.
- 17 Follath F, Burkart F, Schweizer W: Drug-induced pulmonary hypertension? *Br Med J* 1971; 1: 265–266.
- 18 Greiser E: Epidemiologische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Appetitzüglereinnahme und primär vaskulärer pulmonaler Hypertonie. *Internist* 1973; 14: 437–442.
- 19 Gurtner HP: Chronische pulmonale Hypertonie vaskulären Ursprungs, plexogene pulmonale Arteriopathie und der Appetitzüglers Aminorex: Nachlese zu einer Epidemie. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115: 782–789, 818–827.
- 20 Atanassoff PG, Weiss BM, Schmid ER, Tornic M: Pulmonary hypertension and dexfenfluramine. *Lancet* 1992; 339: 436.
- 21 Brenot F, Herve P, Petitpretz P, Parent F, Duroux P, Simonneau G: Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993; 70: 537–541.
- 22 Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Houppé JP, Piette JC et al.: Pulmonary hypertension and dexfenfluramine. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 81–83.
- 23 Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, Muir AL, Proudfoot AT: Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Br Med J* 1981; 283: 881–883.
- 24 McMurray J, Bloomfield P, Miller HC: Irreversible pulmonary hypertension after treatment with fenfluramine. *Br Med J* 1986; 292: 239–240.
- 25 Pouwels HMM, Smeets JLRM, Cheriex EC, Wouters EFM: Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Eur Respir J* 1990; 3: 606–607.
- 26 Roche N, Labrune S, Braun JM, Huchon GJ: Pulmonary hypertension and dexfenfluramine. *Lancet* 1992; 339: 436–437.
- 27 Krowka MJ, Cortese DA: Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med* 1989; 10: 593–616.
- 28 Robalino BD, Moodie DS: Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 492–498.
- 29 McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM: Primary pulmonary hypertension and cirrhosis. Are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 437–441.
- 30 Lockhart A: Pulmonary arterial hypertension in portal hypertension. *Clin Gastroenterol* 1985; 14: 123–138.
- 31 Matsubara O, Nakamura T, Uehara T, Kasuga T: Histometrical investigation of the pulmonary artery in severe hepatic disease. *J Pathol* 1984; 143: 31–37.
- 32 Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP: Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520–528.
- 33 Goldsmith GJ, Baily RG, Brettler DB, Davidson WJ, Ballard JO et al.: Primary pulmonary hypertension in patients with classic hemophilia. *Ann Intern Med* 1988; 108: 797–799.
- 34 Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, Schiller NB, Starksen NF et al.: Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1396–1399.
- 35 Coplan NL, Shimony RY, Ioachim HL, Wilentz JR, Posner DH et al.: Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency viral infection. *Am J Med* 1990; 89: 96–99.
- 36 Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW: Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 1268–1271.
- 37 Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J et al.: Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–616.
- 38 Himmelmann AW, Speich R, Real F, Russi EW: Unusual course of pulmonary hypertension of vascular origin. *Respiration* 1993; 60: 292–294.
- 39 Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL: Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–587.
- 40 Goodale F, Thomas WA: Primary pulmonary arterial disease, observations with special reference to medial thickening of small arteries and arterioles. *Arch Pathol* 1954; 58: 568–575.
- 41 Harris P, Heath D: The human pulmonary circulation. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.
- 42 Naeije R, Wauthy P, Maggiorini M, Leeman M, Delcroix M: Effects of dexfenfluramine on hypoxic pulmonary vasoconstriction and embolic pulmonary hypertension in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 692–697.
- 43 Manson JE, Faich GA: Pharmacotherapy for obesity – do the benefits outweigh the risks? *N Engl J Med* 1996; 335: 659–660.
- 44 Angell M, Kassirer JP: Editorials and conflicts of interest. *N Engl J Med* 1996; 335: 1055–1056.
- 45 Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries A, Lefebvre P, Turner P: International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989/II: 1142–1145.
- 46 Ditschuneit HH, Flechtner Mors M, Adler G: The effect of withdrawal and reintroduction of dexfenfluramine in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 280–282.
- 47 Jacques C, Richmond G, Tierney L, Curtis JL, McKerrow J, Warnock ML: Primary pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection in a non-hemophilic man. *Hum Pathol* 1992; 23: 191–194.
- 48 Duchesne N, Gagnon JA, Fouquette B, Couture G, Langis P et al.: Primary pulmonary hypertension associated with HIV infection. *Can Ass Radiol J* 1993; 44: 39–41.
- 49 Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller HJ, Jenni R et al.: HIV-associated primary pulmonary hypertension: a case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 990–995.
- 50 Barst RJ, Flaster ER, Menon A, Fotino M, Morse JH: Evidence for the association of unexplained pulmonary hypertension in children with the major histocompatibility complex. *Circulation* 1992; 85: 249–258.
- 51 Kleiger RE, Boxer M, Ingham RE, Harrison DC: Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives. A report of six cases. *Chest* 1976; 69: 143–147.
- 52 Masi AT: Pulmonary hypertension and oral contraceptive usage. *Chest* 1976; 69: 451–453.
- 53 Melmon KL, Braunwald E: Familial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1963; 269: 770–775.
- 54 Turnheer R, Jenni R, Russi EW, Greminger P, Speich R: Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *J Intern Med* 1997; (im Druck).
- 55 Hughes JD, Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine* 1986; 65: 56–72.
- 56 Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B et al.: Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722–2727.
- 57 Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.
- 58 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S et al.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–301.
- 59 Gatewood RP, Yu PN: Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiol* 1979; 8: 305–349.
- 60 Robin ED: The kingdom of the near-dead. The shortened unnatural life history of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987; 92: 330–334.
- 61 Gertsch M, Stucki P: Weitgehend reversible primär vaskuläre pulmonale Hypertonie bei einem Patienten mit Menocil-Einnahme. *Z Kreisl Forsch* 1970; 59: 902–908.
- 62 Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED: Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest* 1987; 91: 675–681.
- 63 Bourdillon PDV, Oakley CM: Regression of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1976; 38: 264–270.

- 64 Fujii A, Rabinovitch M, Matthews EC: A case of spontaneous resolution of idiopathic pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1981; 46: 574–577.
- 65 Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM: Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449–458.
- 66 Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenan RJ, Hardesty RL et al.: Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1056–1065.
- 67 Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eleventh official report – 1994. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 561–570.
- 68 Marshall SE, Kramer MR, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J: Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation. *Chest* 1990; 98: 1488–1494.
- 69 Speich R, Boehler A, Zollinger A, Stocker R, Vogt P et al.: Die isolierte Lungentransplantation – Evaluation von Patienten und erste Resultate. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 786–795.
- 70 Weder E, Speich R, Boehler A, Zollinger A, Stocker R et al.: Die isolierte Lungentransplantation. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 475–482.
- 71 Frank H, Gurtner HP, Kneussl M, Lang I, Mlczoch J: Aminorex-induzierte, plexogene pulmonale Arteriopathie: 25 Jahre danach! 1993; 82: 568–572.